

食管腺癌、Barrett 食管活检粘膜中 TGF- β 1 的表达

甄云飞 曲海霞 王 青[△]

(青岛大学医学院附属青岛市立医院消化科(东院) 山东 青岛 266071)

摘要目的 研究食管腺癌、Barrett 食管 (Barrett esophagus, BE) 和正常食管粘膜中转生长因子 β 1 (transforming growth factor-beta 1, TGF- β 1) 的表达。**方法** 采用免疫组化方法检测 35 例食管腺癌患者、40 例 BE 患者及 30 例健康对照组食管组织中 TGF- β 1 的表达水平。**结果**：未在健康对照组食管粘膜中发现 TGF- β 1 的表达，食管腺癌组 TGF- β 1 的表达水平 > BE 组 > 健康对照组 ($P < 0.05$)。食管腺癌组中，TGF- β 1 在中-高分化腺癌及低分化腺癌患者食管粘膜中的表达无明显差异 ($Z = 1.07, P > 0.05$)。**结论** 食管腺癌、BE 食管粘膜中 TGF- β 1 表达水平升高，在食管腺癌中的表达与细胞分化程度无关。

关键词 食管腺癌；Barrett 食管；转化生长因子 β 1；免疫组织化学

中图分类号 R571 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273 (2012) 10-1941-02

Expression of TGF- β 1 of the Esophageal Mucosa of Patients with Esophageal Adenocarcinoma or Barrett Esophagus

ZHEN Yun-fei, QU Hai-xia, WANG Qing[△]

(Department of Gastroenterology, Qingdao Municipal Hospital Affiliated to Qingdao University Medical college, Qingdao, 266071, Shandong, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the expression of TGF- β 1 of the esophageal mucosa of patients with esophageal adenocarcinoma or Barrett esophagus (BE). **Methods:** Thirty five cases in esophageal adenocarcinoma, forty cases in BE, thirty cases in the control group were enrolled the test. The expression of TGF- β 1 of all specimens was detected by immuno-histochemistry. **Results:** There was no expression of TGF- β 1 in the normal esophageal mucosa. The expression of TGF- β 1 in the esophageal adenocarcinoma group > BE group > control group ($P < 0.05$). In the esophageal adenocarcinoma group, no significant difference was found in the expression level of TGF- β 1 in moderately-differentiated or well-differentiated specimens with the poorly-differentiated ones ($Z = 1.07, P > 0.05$). **Conclusions:** There was a high expression of TGF- β 1 in the esophageal mucosa of patients with esophageal adenocarcinoma or Barrett esophagus (BE). There was no association between the expression of TGF- β 1 and the degree of cellular differentiation in the esophageal mucosa of patients with esophageal adenocarcinoma.

Key words: Esophageal adenocarcinoma; Barrett esophagus; Transforming growth factor-beta 1; Immuno-histochemistry

Chinese Library Classification (CLC): R571 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273 (2012) 10-1941-02

前言

我国是食管癌的高发区，其中约 90% 为鳞状细胞癌，少数为腺癌，来自 Barrett 食管^[1]或食管异位胃粘膜的柱状上皮。食管腺癌的确切病因目前尚不清楚，其发病过程可能与多种细胞因子的表达异常有关，转化生长因子 β 1 (TGF- β 1) 是一种具有多种生物学功能的细胞因子，广泛参与人体各种病理生理过程，尤其在肿瘤的发生、发展过程中发挥重要作用^[2,3]，对肿瘤的研究具有深远意义。BE 作为一种公认的癌前病变，其腺癌发生率明显高于正常人。本实验将通过免疫组织化学染色法检测 TGF- β 1 在食管活检粘膜中的表达，以探讨从正常食管到 BE 到食管腺癌这一过程中 TGF- β 1 所起的作用。

1 材料与方法

作者简介 甄云飞 (1986-)，女，在读硕士研究生，研究方向为食管癌，电话 18954269535，E-mail zhenyfy@sina.com

△通讯作者 王青，Tel: 13805328920，

E-mail qingwangqingdao@yahoo.com.cn

(收稿日期 2011-09-22 接受日期 2011-10-13)

1.1 材料

病例入选标准为：食管腺癌 病理诊断为食管腺癌，且病灶位于胃食管交界 (Gastroesophageal junction, GEJ) 齿状线上方^[1]，未行化疗、放疗等治疗。Barrett 食管：依据 2006 年 10 月三亚《中国胃食管反流病共识意见》^[4]：内镜检查发现食管远端有明显的柱状上皮化生并得到病理学检查证实。健康对照组 无反酸、异物感、胸痛等临床表现，胃镜检查结果食管部分正常，胃粘膜活检正常或仅有轻度炎症，无其他系统溃疡或癌症。

选择青岛市市立医院、青医附院 2006 年 1 月至 2011 年 6 月符合入选标准的食管腺癌患者 35 例，男 18 例，女 17 例，年龄为 49-87 岁，平均 (64.5 ± 8.6) 岁；Barrett 食管患者 40 例，男 20 例，女 20 例，年龄为 25-71 岁，平均 (62.4 ± 10.1) 岁；选择同期正常对照组 30 例，男 16 例，女 14 例，年龄为 25-79 岁，平均 (60.4 ± 11.6) 岁。所有患者均知情同意。各组间的年龄分布及性别构成差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 胃镜检查与病理活检 所有患者均行胃镜检查，记录内镜下表现，食管腺癌组在病变明显处 12、3、6、9 点方向每隔 2cm

做4象限活检取材,Barrett食管组在鳞柱状上皮交界与GEJ之间沿病变的整个长轴四象限活检取材,对照组在食管近GEJ端四象限活检取材,共取四块。标本经10%甲醛固定,石蜡包埋,连续切片,分别用于改良HE染色及免疫组化检查。

1.2.2 TGF- β 1 的检测 应用SABC免疫组织化学方法检测,DAB染色,苏木素复染。用已知阳性片作阳性对照,以PBS代替一抗作为阴性对照。胞浆内含棕黄色颗粒沉积为阳性。根据阳性细胞所占的比率和染色强度进行半定量评分。在40倍高倍镜下,随机选择10个视野,计算10个视野评分的平均值作为细胞阳性染色的最终评分。按阳性细胞比例将0,≤25%、26%~50%、51%~75%、76%~100%分别计为0~4分,按染色强度将阴性着色、浅黄色、浅褐色、深褐色分别计为0~3分,最后综合两部分得分。TGF- β 1兔抗人多克隆抗体购自福建迈新生物试剂有限公司。

1.2.3 统计学处理 定量资料应用均数±标准差表示,两组间均数比较采用t检验,多组间均数比较采用方差分析,部分数据采用秩和检验。所有数据处理均采用SPSS 15.0统计软件包进行。

2 结果

2.1 TGF- β 1 在食管粘膜组织中的表达

正常食管粘膜中未发现TGF- β 1的阳性表达,TGF- β 1在食管腺癌组中的表达水平>BE组>健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表1 TGF- β 1在各组食管粘膜中的表达($\bar{x} \pm s$)

Table 1 The expression of TGF- β 1 of the esophageal mucosa in each group

Groups	n (cases)	Expression of TGF- β 1
Esophageal adenocarcinoma	35	4.77± 0.85*#
BE	40	3.60± 0.68*
Control group	30	0.00± 0.00

注:与健康对照组相比,* $P<0.05$,与BE组相比,# $P<0.05$ 。

Note: Compared with control group, * $P<0.05$, compared with BE group, # $P<0.05$.

2.2 TGF- β 1 在食管腺癌不同病理分级中的表达

35例食管腺癌患者中有15例中-高分化腺癌,20例低分化腺癌,TGF- β 1在中-高分化腺癌组中的表达与低分化腺癌组比较无明显差异,差异无统计学意义($Z=1.07, P>0.05$)。

3 讨论

食管腺癌的病因目前尚不明确,与生活条件、遗传易感性等多种因素有关,细胞因子对肿瘤的作用逐渐受到人们的重视。TGF- β 是一组具有多种生物功能的超家族分子,有多种异构体,其中的TGF- β 1具有调节细胞增殖和分化、参与胚胎发育调节、免疫调节等功能^[5],此外,还在肿瘤发生发展过程中起着重要的作用,研究发现,TGF- β 1在肿瘤进展过程中具有双相

作用。肿瘤发生早期可能起着肿瘤抑制因子的作用,但是随着肿瘤的进一步发展,肿瘤细胞可以逐渐对其耐受,TGF- β 1可以通过刺激肿瘤血管生成、抑制机体免疫反应、合成细胞外基质改变细胞生存环境等影响肿瘤的生长^[2]。本研究发现TGF- β 1在食管腺癌中的表达升高,未在正常食管组中发现TGF- β 1的阳性表达。

Barrett食管是指食管远端粘膜的复层鳞状上皮被化生的柱状上皮所替代。目前认为BE是食管腺癌的一种癌前病变,早期发现早期治疗对降低食管癌的发病率具有重要意义。本研究发现TGF- β 1在BE中的表达升高,但是表达水平较食管腺癌低。

未在正常食管粘膜中发现TGF- β 1的阳性表达,TGF- β 1在健康对照组中的表达<BE组<食管腺癌组,说明在从正常食管到BE到食管腺癌过程中,TGF- β 1的表达逐渐增加,TGF- β 1对食管腺癌的发生发展起着作用。食管腺癌中存在TGF- β 1的高表达,其检测具有辅助诊断的价值。有研究者报道,食管癌组织内分泌的TGF- β 1的量与肿瘤的组织学分级、临床分期有相关性,肿瘤分化程度越低临床分期越晚,其表达越强^[6]。又有研究者曾报道食管鳞癌中TGF- β 1的表达水平与组织学分级无关,提示其在促进肿瘤局部侵袭转移中有重大作用,有助于理解临床上一些肿瘤生物学行为与组织学分级不符的现象^[7]。本研究发现,TGF- β 1在中-高分化食管腺癌和低分化腺癌中的表达差异无统计学意义,进一步解释了临床上一些分化程度较好的食管癌病例在较短时间内也可以出现转移的现象。研究者亦曾报道,胰腺癌中TGF- β 1与肿瘤组织学分级无关^[8]。

综上所述,食管组织恶变过程中TGF- β 1的表达发生了改变,逐渐升高,对食管腺癌的早期诊断及预后的评估有辅助作用,TGF- β 1在食管腺癌中的表达与细胞分化程度无关,在促进肿瘤侵袭转移中可能发挥重要作用。

参考文献(References)

- [1] 虞积耀, 崔全才. 消化系统肿瘤病理学和遗传学[M]. 北京人民卫生出版社, 2006
Yu Ji-yao, Cui Quan-cai. Digestive tumor pathology and genetics [M]. Beijing People's Health Press, 2006
- [2] Pasche B. Role of transforming growth factor beta in cancer [J]. J Cell Physiol, 2001, 186: 153-168
- [3] Wong S F, lai L C. The role of TGF beta in human cancers [J]. Pathology, 2001, 33(1): 85-92
- [4] 中国胃食管反流病共识意见专家组. 中国胃食管反流病共识意见(2006·10 三亚)[J]. 中华内科杂志, 2007, 46(2): 170-173
Gastroesophageal Reflux Disease Consensus Group China. China GERD Consensus (2006·10 Sanya) [J]. Journal of Internal Medicine, 2007, 46 (2): 170-173
- [5] Visser CJ, Bruggink AH, Korc M, et al. Overexpression of transforming growth factor-alpha and epidermal growth factor receptor, but not epidermal growth factor, in exocrine pancreatic tumours in hamsters[J]. Carcinogenesis, 1996, 17(4): 779-785
- [6] 杨文锋, 张百江, 李道堂, 等. 转化生长因子 β 1蛋白在食管癌组织中的表达. 肿瘤防治杂志[J]. 2005, 12(21): 1629-1631

(下转第1933页)

- [5] Branca M, Ciotti M, Santini D, et al. p16INK4A expression is related to grade of CIN and high-risk human papillomavirus but does not predict virus clearance after conization or disease outcome [J]. Int J Gynecol Pathol, 2004, 23: 35-Y65
- [6] World Health Organization Reproductive Health and Research, Chronic Diseases and Health Promotion, et al. Comprehensive cervical cancer control : A guide to essential practice [C]. Geneva: World Health Organization, 2006, 15
- [7] De Vuyst H, Gichangi P, Estambale B, et al. Human papillomavirus types in women with invasive cervical carcinoma by HIV status in Kenya[J]. Int J Cancer, 2008, 122(1): 244-246
- [8] Rouzier R, Uzan C, Collinet P. HPV vaccination: principles, results and future perspectives [J]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 2007, 36(1): 13-18
- [9] Cheng Q, Lau WM, Chew SH, et al. Identification of molecular markers for the early detection of human squamous cell carcinoma of the uterine cervix[J]. Br J Cancer, 2002, 86: 274-281
- [10] Gray LJ, Herington CS. Molecular markers for the prediction of progression of CIN lesions[J]. Int J Gynecol Pathol, 2004, 23: 95-96
- [11] Suh DH, Kim JW, Kim K, et al. Major clinical research advances in gynecologic cancer in 2010[J]. J Gynecol Oncol, 2010, 21(4): 209-218
- [12] Branca M, Giorgi C, Santini D, et al. Aberrant expression of a novel inhibitor of apoptosis (Survivin) is related to grade of cervical intraepithelial neoplasia (CIN), but does not predict virus clearance after cone or prognosis in cervical cancer [J]. Am J Clin Pathol, 2005, 124: 113-121
- [13] Li QX, Zhao J, Liu JY. Survivin Stable Knockdown by siRNA Inhibits Tumor Cell Growth and Angiogenesis in Breast and Cervical Cancers[J]. Cancer Biology & Therapy, 2006, (5): 860-866
- [14] Tu SP, Jiang XH, Lin MC. Suppression of survivin expression inhibits in vivo tumorigenicity and angiogenesis in gastric cancer[J]. Cancer Res, 2003, 63: 7724-7732
- [15] Tanaka K, Iwamoto S, Gon G. Expression of survivin and its relationship to loss of apoptosis in breast carcinomas [J]. Clin Cancer Res, 2000, 6: 127-134
- [16] Branca M, Giorgi C, Ciotti M, et al. Upregulation of telomerase (hTERT) is related to the grade of cervical intraepithelial neoplasia but is not an independent predictor of high-risk human papillomavirus (HPV), virus persistence or disease outcome in cervical cancer [J]. Diagn Cytopathol, 2006, 34: 739-748
- [17] Tessema M, Yu YY, Stidley CA, et al. Concomitant promoter methylation of multiple genes in lung adenocarcinomas from current, former and never smokers[J]. Carcinogenesis, 2009, 30(7): 1132-1138

(上接第 1942 页)

- Yang Wen-feng, Zhang Bai-jiang, Li Dao-tang, et al. Expression of transforming growth factor beta one (TGF- β 1) protein in esophageal tumor tissue [J]. China Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2005, 12(21): 1629-1631
- [7] 史加海, 刘俊华, 施公胜, 等. 食管鳞癌中 TGF- β 1、CDK 4 与临床病理因素关系的研究[J]. 临床消化病杂志, 2004, 16(2): 73-75
- Shi Jia-hai, Liu Jun-hua, Shi Gong-sheng, et al. Expression of TGF- β 1 and CDK 4 in Normal Esophageal Mucosa and Esophageal Squamous Cell Carcinoma[J]. Chinese Journal of Clinical Gastroenterology, 2004, 16(2): 73-75
- [8] 王强, 张斌, 胡维昱, 等. TGF- α 和 TGF- β 1 在胰腺癌组织中的表达及临床意义[J]. 中国现代普通外科进展, 2010, 13(5): 360-363
- Wang Qiang, Zhang Bin, Hu Wei-yu, et al. Expression and clinical implication of TGF- α and TGF- β 1 in pancreatic carcinoma [J]. Chinese Journal of Current Advances in General Surgery, 2010, 13(5): 360-363